TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr JEAN TROISIER

— 1920 à 1931 —

TITRES

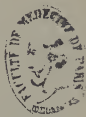
ET

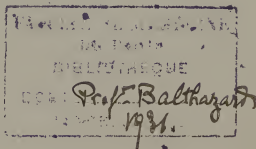
TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

D[r] JEAN TROISIER

— 1920 à 1931 —





TITRES

MÉDECIN DES HOPITAUX DE PARIS, 1921

ADMISSIBILITÉ A L'AGRÉGATION DE MÉDECINE GÉNÉRALE, 1920

ADMISSIBILITÉ A L'AGRÉGATION DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE, 1926

TRAVAUX DIDACTIQUES

Spirochétoses aiguës. Spirochétose ictéro-hémorragique. Sodoku. Fièvre des Tranchées. Articles du *Traité de Pathologie médicale et de Thérapeutique appliquée* (SERGENT, RIBADEAU-DUMAS et BABONNEIX). Tome XIV. Deux éditions, 1920. 1930.

Les Ictères infectieux. Etude clinique et étiologique. (Avec R. CLÉMENT.) 1 volume in-8° de 152 pages. G. Doin, éditeur, Paris, 1929.

La Spirochétose méningée. (Avec YVES BOQUIEN.) Monographie (en préparation).

AVANT-PROPOS

Cet exposé de travaux scientifiques fait suite à deux exposés similaires publiés avant et après la guerre.

Nous ne rappellerons donc pas ici nos travaux sur l'hémolyse qui nous ont permis de préciser le rôle des hémolysines dans le processus de dégradation de l'hémoglobine (1913).

Nous ne rappellerons pas non plus nos travaux de pathologie de guerre sur la spirochétose ictéro-hémorragique et sur la diphtérie qui ont fait l'objet du deuxième exposé de titres (1920).

Dans le premier chapitre de l'ouvrage actuel, on trouvera brièvement résumée la description de la spirochétose méningée, cette entité nosologique que nous avons isolée parmi les méningites aiguës et dont nous avons pu préciser l'étiologie et la pathogénie.

Les chapitres ultérieurs sont surtout consacrés à nos travaux de médecine expérimentale et comparée, greffe du cancer humain au chimpanzé, typho-bacillose expérimentale, transmission au mangabey de la néphrite tubéreuse de l'homme, transmission au singe et au cobaye de la fièvre exanthématique, groupes sanguins du chimpanzé, hépaticoliase.

La plupart de ces travaux expérimentaux ont été effectués au laboratoire annexé à la singerie de l'Institut Pasteur.

LA SPIROCHÉTOSE MÉNINGÉE

Spirochétose méningée d'origine fluviale. (Avec Mlle Erber et M. Monnerot-Dumaine.) *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 28 mars 1930, n° 12, pp. 528-534.

Spirochétose méningée d'origine hydrique. Contamination digitale. (Avec Yves Boquien.) *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 11 juillet 1930, n° 25, pp. 1298-1305 (2 figures).

La Spirochétose méningée. Son origine hydrique. — 1er Congrès International de Bactériologie. Paris, juillet 1930. Tome II.

La Spirochétose méningée. (Avec Yves Boquien.) Monographie (en préparation).

Réactions de floculation et séro-diagnostic dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique. (Avec Rimé.) *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 20 juin 1924, n° 22, pp. 912-917.

Les Séquelles rénales tardives de la spirochétose ictéro-hémorragique (1). *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 20 juin 1924, n° 22, p. 910.

Recrudescence estivale de la spirochétose ictéro-hémorragique provoquée par les bains de rivière. (Avec Léon Kindberg et M. Monnerot-Dumaine.) *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 11 octobre 1929, n° 26, pp. 1161-1164.

Spirochétose ictéro-hémorragique spontanée du cobaye. Contamination de cage par un porteur de germes (2). [Avec Yves Boquien.] *Société de Biologie*, CIV, 1930, n° 24, p. 930.

(1) Voyez le chapitre Rein, p. 34.

(2) Voyez le chapitre Pathologie comparée, p. 71.

Dans un précédent exposé de titres nous avons montré que la spirochétose ictéro-hémorragique, dans sa forme régulière, comportait communément un syndrome méningé des plus caractéristiques. Cette notion a été généralement acceptée, et l'on considère aujourd'hui que l'association de symptômes ictériques et méningés permet de préjuger rapidement en faveur du diagnostic de spirochétose ictéro-hémorragique, avant même que l'évolution clinique ait révélé une rechute, et avant que l'inoculation au cobaye ou le séro-diagnostic aient permis d'affirmer expérimentalement la nature de la maladie.

Nous avions signalé dès nos premiers travaux l'existence d'une spirochétose méningée pure, c'est-à-dire d'une « spirochétose ictéro-hémorragique » évoluant sans ictère et sans hémorragie sous la forme d'une méningite aiguë. Si, dans quelques cas, un léger subictère venait révéler l'affinité hépatique du virus, d'autres fois, au contraire, l'absence totale de cholémie en rendait la description nosologique difficile.

Nous en avons repris récemment l'étude à propos de nouvelles observations de méningite aiguë recueillies à l'hôpital Bichat, avec Monnerot-Dumaine et Boquien, dans des conditions particulièrement favorables. Nos communications ont suscité rapidement l'éclosion de publications similaires, qui ont ainsi montré la fréquence relative de cette maladie. Non seulement la clinique, mais l'étiologie spirochétique et la pathogénie de la spirochétose méningée se trouvent maintenant nettement fixées dans le cadre nosologique, grâce à nos derniers travaux.

ÉTUDE CLINIQUE

La description nosologique de la spirochétose méningée que nous avions esquissée dans notre précédent exposé de titres a déjà reçu la sanction du temps. Plusieurs observateurs (Apert et Broca ; Debray et Jonesco ; Garnier, Nicaud et Maisler ; Harvier et Mlle Wilm ; Laignel-Lavastine et Boquien) ont rapporté des observations de méningite aiguë sans ictère qui ne laissent pas de doute sur leur origine spirochétique.

Dans ses grandes lignes, la spirochétose méningée présente un tableau clinique assez net pour permettre parfois le diagnostic avant l'isolement du spirochète des humeurs ou le séro-diagnostic.

Sans prodromes, le malade est pris brutalement de fièvre (40°), de frissons, de céphalalgie, de vomissements. Très rapidement, on peut constater un syndrome méningé caractéristique, avec le signe de Kernig et la raideur de la nuque, aussi typiques que dans la méningite à méningocoques.

Le diagnostic peut être presque porté d'emblée si on constate

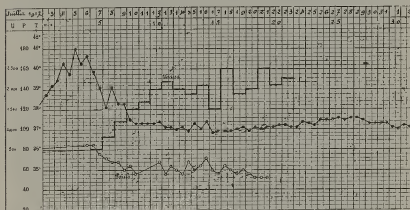


Fig. 1. — Spirochétose méningée. Ebauche de rechute.

une injection conjonctivale intense, identique à celle de l'ictère à rechute, mais sans trace de coloration jaune de la sclérotique. Souvent cette hyperémie s'accompagne d'injection périkératique et des signes d'une légère iritis, avec inégalité pupillaire et photophobie.

Souvent aussi une violente poussée d'herpès naso-labial vient compléter le tableau clinique et faire penser encore à la spirochétose.

Néanmoins, l'herpès peut faire défaut et l'injection conjonctivale passagère ne plus laisser de trace. Dès lors, en présence d'un état méningé fébrile, le diagnostic deviendra impossible sans le secours du laboratoire. Accessoirement, signalons la raie vasomotrice, une dissociation du pouls et de la température avec

abaissement de la tension artérielle, de la rachialgie, des vomissements faciles et répétés, une légère splénomégalie, de l'oligurie avec faible albuminurie et une notable leucocytose sanguiue (10.000 à 20.000 globules blancs).

La température cède en général rapidement en quelques jours et revient à la normale. Simultanément, les symptômes méningés s'estompent et le malade paraît guéri.

Mais en général vers le troisième septénaire une *rechute* se produit. Les symptômes méningés font une réapparition plus ou moins discrète, l'injection conjonctivale peut se reproduire et la température s'élève à nouveau. Une faible ondulation de la courbe thermique est parfois seulement décelable sur le tracé.

Tous les cas connus se sont terminés par la guérison.

La rachicentèse permet de confirmer rapidement le diagnostic de méningite aiguë. Le liquide céphalo-rachidien reste eau de roche, mais le nombre des élements cellulaires en suspension augmente considérablement, jusqu'à 400 par millimètre cube. La formule cytologique est presque toujours panachée avec une prédominance des polynucléaires et des moyens mononucléaires sur les lymphocytes. Le taux d'albumine s'élève (0,40), mais l'urée et le sucre ne présentent aucune anomalie.

Ultérieurement, le liquide céphalo-rachidien se modifie. Le nombre des cellules diminue et la formule devient presque exclusivement lymphocytaire. Au moment de la rechute, le nombre des lymphocytes et le taux de l'albumine se relèvent temporairement avant la guérison définitive.

AGENT PATHOGÈNE. IMMUNITÉ

Je me suis demandé, en présence du tableau clinique si particulier de mes méningitiques, si l'agent pathogène était rigoureusement identique au spirochète d'Inada et Ido.

On sait, en effet, que plusieurs races de spirochètes ont été isolées au Japon de maladies aiguës souvent anictériques; ces spirochètes, morphologiquement identiques au *Spirochæta icterohemorragiæ* et capables de donner un ictère mortel au

cobaye, en différent par des réactions sérologiques d'immunité.

Reprenant cette étude avec les spirochètes isolés des humeurs (liquide céphalo-rachidien, sang, urines) de mes malades, j'ai pu préciser que la morphologie de nos spirochètes était du même type que celui d'Inada, que leur action pathogène sur le cobaye était rigoureusement identique et que les réactions d'agglutination étaient favorables à l'identification avec le *Spirochæta ictero-hemorragiæ*.



Fig. 2. — Foie d'un cobaye inoculé avec les urines d'une spirochétose méningée humaine. Spirochètes intra et extra-cellulaires, type Inada-Ido.

Grâce à la collaboration de Mlle Erber, nous avons pu soumettre le sérum sanguin de nos derniers méningitiques à des épreuves d'agglutination vis-à-vis de souches variées de spirochètes, morphologiquement identiques à celui d'Inada mais en différant immunologiquement.

Nous avons bien observé des agglutinations positives avec les spirochètes de la fièvre d'automne (*Spirochæta autumnalis A ou B*) et même avec le spirochète de la fièvre des sept jours du Japon (*Spirochæta hebdomadis*), mais chaque fois l'agglutination était

beaucoup plus marquée en se servant des cultures du *Spirochæta ictero-hemorragiæ* (souche Verdun).

Ainsi, dans un cas, l'agglutination avec *Spirochæta ictero-hemorragiæ* s'élevait jusqu'à 1 p. 60.000, tandis qu'avec *Spirochæta autumnalis A* elle n'atteignait que le taux de 1 p. 3.000 et avec *Spirochæta hebdomadis* le taux de 1 p. 200. Dans l'autre cas, le séro-diagnostic s'élevait à 1 p. 30.000 avec *Spirochæta ictero-hemorragiæ* et seulement à 1 p. 100 avec *Spirochæta autumnalis A*.

A en juger par les résultats de la réaction de Martin et Pettit, nos malades, jusqu'à présent tout au moins, ont donc été infestés par un spirochète identique à celui d'Inada, malgré la dissemblance des phénomènes cliniques et l'absence de toute réaction ictérigène.

LES AGGLUTININES DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Dès 1924, nous avons étudié les conditions d'apparition des agglutinines dans le liquide céphalo-rachidien des spirochétosiques. Dès que le professeur Pettit eut proposé avec Etchegoïn de pratiquer le séro-diagnostic de la spirochétose sur le liquide cérébro-spinal, nous nous sommes rendu compte avec Rimé que le passage des agglutinines dans cette humeur était parallèle à l'intensité de la réaction méningée.

Le taux du séro-diagnostic avec le liquide céphalo-rachidien est toujours beaucoup plus bas que dans le sang. Nous pouvons ajouter que, même dans la spirochétose méningée pure, sans ictère et sans néphrite, le taux des agglutinines est beaucoup plus élevé dans le sang. Ainsi nous avons trouvé un séro-diagnostic positif à 1 p.200 dans le liquide céphalo-rachidien d'une méningite aiguë spirochétosique pure, alors que le taux des agglutinines s'élevait dans le sang à 1 p. 30.000. Cette constatation n'a rien qui doive surprendre après tout ce que l'on sait de l'origine des « anticorps » dans l'organisme.

LA NEUTROPHAGIE

Toutes les observations de spirochétose méningée se sont terminées par la guérison et l'anatomie pathologique générale de la maladie reste inconnue. Nous avons pu, néanmoins, observer une

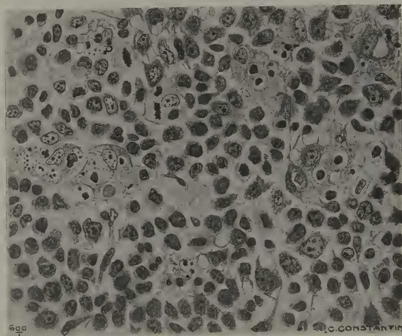


Fig. 3. — Ganglion sus-épitrochléen prélevé par biopsie. Neutrophagie massive (Phagocytose des polynucléaires neutrophiles).

lésion intéressante sur un ganglion sus-épitrochléen prélevé par biopsie chez un de nos méningitiques.

Dans les centres germinatifs du ganglion, nous avons décelé de volumineuses cellules à noyau clair contenant trois, quatre ou cinq débris nucléaires pycnotiques, restes évidents de polynucléaires neutrophiles phagocytés. Cette « neutrophagie », très répandue dans le ganglion, s'accompagne d'endothéliite légère, de réaction éosinophile et basophile et surtout d'une vive réaction

des centres germinatifs avec nombreuses plaques équatoriales. Nulle part nous n'avons observé de macrophages englobant des globules rouges. Aussi avons-nous cru utile d'opposer cette neu trophagie pure de la méningite aiguë sans ictère à l'érythrophagie habituelle (Pettit) de la spirochétose ictérigène.

ORIGINE HYDRIQUE

Nos recherches récentes (1930) ont montré que les méningites aiguës spirochétiques pouvaient être consécutives à l'infestation directe par des eaux polluées.

Cette infestation peut revêtir deux modes :

a) Elle peut être d'origine fluviale, au cours de bains dans une rivière polluée. L'un de nos malades venait de prendre toute une série de bains dans la Seine, en aval de Paris à Asnières, quand il contracta sa méningite. On doit se demander si la porte d'entrée du virus n'est pas alors le rhino-pharynx et les conjonctives des baigneurs. C'est une hypothèse qui rappellerait les discussions relatives à la pathogénie de la rhinite à méningocoques se compliquant de méningite cérébro-spinale.

Ainsi donc, comme pour l'ictère infectieux, la pratique des bains de rivière ou de piscine polluées est à l'origine de méningites aiguës. Ceci explique, comme pour l'ictère, la recrudescence estivale fréquente de la spirochétose ictéro-hémorragique sous notre climat.

b) L'infestation hydrique des méningitiques peut être transcutanée.

Un de nos sujets contracta la spirochétose méningée à la suite d'une piqûre au médius par une arête de poisson, pendant qu'il nettoyait les eaux sales d'un restaurant. Quinze jours plus tard — délais habituels de la spirochétose — il tombait malade. De plus, nous constations une adénopathie sus-épitrochléenne du même côté que la lésion du médius.

Cette infection par voie cutanée a été retrouvée aussitôt par Harvier et Mlle Wilm chez une femme également plongeuse dans un restaurant et par Laignel-Lavastine et Boquien chez un terrassier

du métropolitain de Paris qui travaillait les mains dans les eaux boueuses.

Ainsi donc, il n'y a pas que la cohabitation avec les rats comme nous l'avions dit dans nos premières recherches qui peut provoquer l'éclosion des méningites aiguës à spirochètes. La contamination directe, par les muqueuses ou par la peau, d'une eau polluée, peut provoquer une spirochétose méningée. Nous ne voulons pas souligner ici les déductions hygiéniques, prophylactiques et même médico-légales que nos travaux imposent.

CANCER

La greffe du cancer humain au chimpanzé. *Académie de Médecine*, séance du 8 juillet 1930, 2e sem., pp. 63-69.

La greffe du cancer humain au chimpanzé. *Annales Institut Pasteur*, t. XLV, novembre 1930, pp. 660-672 (avec 5 figures).

Essais de transmission au chimpanzé du cancer digestif humain. (Avec H. Limousin.) *Annales Institut Pasteur*, t. XLII, avril 1928, p. 380.

Cancer secondaire de la citerne de Pecquet. *Bull. Assoc. franç. Cancer*, t. XIV, juin 1925, n° 6, pp. 364-370 (4 figures).

Sur la forme suppurative du cancer broncho-pulmonaire. Une observation de néoplasme du poumon avec métastase infectée du cerveau. (Avec M. Monnerot-Dumaine.) *Soc. méd. Hôp. Paris*, décembre 1929, n° 34, p. 1424.

Action comparée du calcium et du potassium sur l'évolution des greffes cancéreuses expérimentales. (Avec M. Wolf.) *Soc. Biol.*, t. LXXXVI, 1922, p. 651.

Action cytologique du calcium et du potassium sur la cellule cancéreuse. (Avec M. Wolf.) *Soc. Biol.*, t. LXXXVII, 1922, p. 437.

LA GREFFE DU CANCER HUMAIN AU CHIMPANZÉ.

On sait à l'heure actuelle que les cancers qui sont inoculables ne sont transmissibles qu'à des animaux de la même espèce linnéenne, les tumeurs de la souris ne passent qu'à la souris, les tumeurs du lapin au lapin.

Chez l'homme, on sait également que les tumeurs sont parfois auto-inoculables. Une célèbre observation a même donné la démonstration saisissante de la transmission du cancer d'un sujet à un autre (Lecène et Lacassagne).

Nous nous sommes demandé si la parenté zoologique de l'homme et des anthropoïdes ne permettrait pas cependant de transmettre au chimpanzé le cancer humain.

Nos études sur les groupes sanguins des anthropoïdes dont nous donnerons le résumé à la fin de cet exposé de titres, en nous montrant la parenté extrême du sang des chimpanzés et de certains hommes, nous engagèrent à poursuivre ce difficile problème.

Après une série d'échecs, échelonnés sur cinq années, nous finîmes par réaliser la greffe du cancer humain sur le chimpanzé, en partant du mélanome de l'œil.

J'avais inoculé dans le tissu cellulaire de l'orbite environ 1 cent. cube d'une matière noirâtre et gluante prélevée aseptiquement au milieu d'un œil humain enlevé par le Dr Morax pour un « sarcome mélanique ».

Plus de deux mois après l'intervention, l'animal mourait d'une maladie intercurrente et je trouvais au niveau de l'orbite inoculé une tumeur noire bien limitée sans adénopathie ni métastase.

L'examen histologique confirmait entièrement la réussite de la greffe. Il montrait la tumeur enchâssée dans le tissu conjonctivo-adipeux sans aucune réaction des tissus de l'hôte, sans leucocytose de voisinage ni prolifération plasmodiale. Aucune zone de nécrose n'était décelable au centre de la tumeur. A un fort grossissement, comme la tumeur humaine, la tumeur du singe se trouve constituée par des cellules en pleine vitalité, à noyau clair, avec un nucléole acidophile souvent très gros et un protoplasma chargé de granulations de mélanine intacte. De plus, la tumeur du chimpanzé comporte, comme la tumeur humaine, des sinusoïdes vasculaires à paroi mince, avec des globules rouges à l'intérieur. La dépigmentation par l'acide chromique permet de déceler dans la greffe néoplasique du chimpanzé comme dans le mélanome humain les noyaux des cellules souvent déformés et

masqués par les amas de mélanine, noyaux ovoïdes, triangulaires, polyédriques du fait de la pression latérale des masses pigmentaires.

La tolérance du greffon est donc parfaite et aucun signe inflammatoire ne permet de prévoir sa résorption ultérieure : les

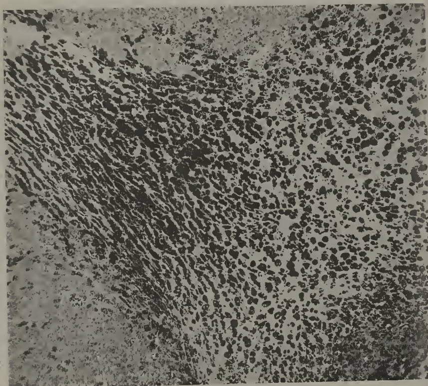


Fig. 4. — Mélanome de l'œil humain (70/1).
(Photomicrographie.)

cellules tumorales humaines ne sont donc pas traitées dans ce cas par l'organisme du chimpanzé comme des corps étrangers; elles vivent dans les mêmes conditions que les cellules voisines de l'anthropoïde. Ajoutons qu'elles gardent entre elles les mêmes connexions, les mêmes groupements que dans la tumeur humaine. Nous estimons que l'intégrité de la vascularisation de la tumeur, en connexion intime probable avec la circulation du chimpanzé, est la cause déterminante de la réussite de la greffe.

Dans toutes nos expériences qui échouèrent nous avons été frappés au contraire par l'absence de vascularisation de la tumeur ainsi que par la nécrose acidophile rapide des cellules épithéliales.

Avons-nous, en greffant cette tumeur, inoculé un sarcome ou

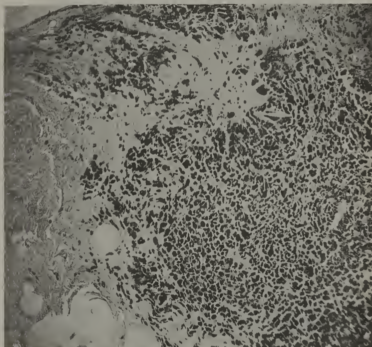


Fig. 5. — Mélanome d'inoculation du chimpanzé (70/1).
(Photomicrographie.)

un épithéliome? Le fait importe peu, car on sait que le tissu mélanique est ubiquitaire et que ses tumeurs doivent s'intituler mélanomes ou mélanoblastomes.

Quoi qu'il en soit, cette greffe hétéroplastique réussie permet-elle de dire inoculation de la maladie cancéreuse réussie d'une espèce à une autre? Sur ce point nous avons fait les plus expresses réserves. Notre greffe réussie était bien en pleine vitalité; nous avions même souligné le glissement à distance des éléments néoplasiques dans le tissu connectif du chimpanzé, mais l'absence

de métastases et de prolifération marquée au niveau du greffon

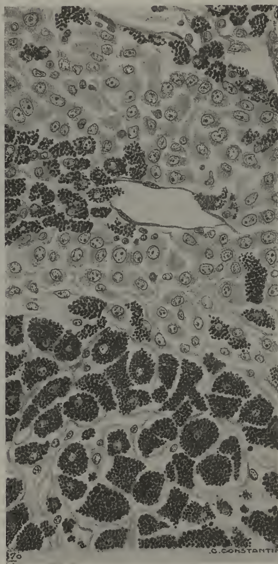


Fig. 6. — Mélanome de l'œil humain (370/1).
Zones mélaniques et zones achromiques, cavités vasculaires.

ne nous ont pas permis de considérer que nous avions réussi à coup sûr l'inoculation d'une maladie cancéreuse d'une espèce à

une autre ; en définitive nous pouvions seulement affirmer que la greffe hétéroplastique des cellules néoplasiques humaines avait

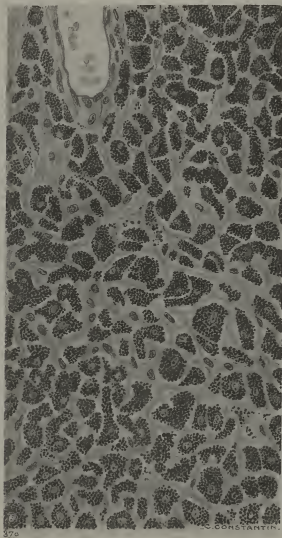


Fig. 7. — Mélanome d'inoculation du chimpanzé (370/1).
Cellules tumorales, surchargées de mélanine, identiques aux cellules néoplasiques humaines. Une cavité vasculaire. Pas de réaction inflammatoire.

été réussie sur le chimpanzé. C'est en ce sens que l'on doit dire que le mélanome de l'homme peut passer au chimpanzé.

CANCER DE LA CITERNE DE PECQUET

Le cancer du canal thoracique, malgré les travaux de E. Troisier, reste un cancer exceptionnel, rarement diagnostiqué, rarement soumis à l'examen histologique.



Fig. 8. — Citerne de Pecquet envahie par le cancer (15/1).

Le cas que j'ai pu recueillir avait été pressenti du vivant de la malade grâce à une adénopathie sus-claviculaire gauche et à une ascite d'aspect chyleux.

L'autopsie révéla un cancer latent du pancréas avec un cancer secondaire de la citerne de Pecquet, qui paraissait

comme injectée à la cire. Le canal thoracique, dans son trajet médiastinal était lui-même indemne jusqu'à la région cervicale.

Des ganglions sus-claviculaires, sous-claviculaires et axillaires néoplasiés venaient montrer une fois de plus la possibilité d'une

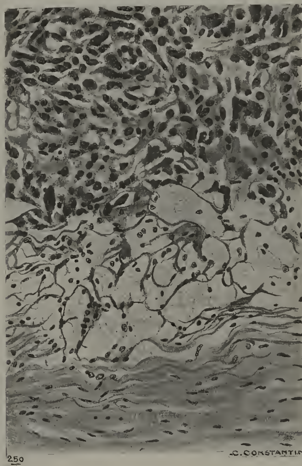


Fig. 9. — Paroi de la citerne de Pecquet. De haut en bas, zone néoplasique, zone de cellules lipidiques, paroi propre du canal (250/1).

ascension rétrograde (par rapport au cours normal de la lymphe) des cellules néoplasiques charriées par le canal thoracique.

L'examen histologique de la citerne de Pecquet révélait non seulement une transformation néoplasique de l'intérieur du

canal, avec cellules cancéreuses identiques à celles du néoplasme primitif pancréatique, mais une zone de cellules lipoïdiques entre la paroi du canal intacte et les proliférations néoplasiques.

Nous signalions également la formule cytologique de l'ascite qui était celle de la lymphe (lymphocytes et globules rouges) et non celle que nous avions décrite dans les épanchements chyliformes (cellules en dégénérescence lipidique et graisseuse).

MÉTASTASES SEPTIQUES DU CANCER BRONCHO-PULMONAIRE

On sait toute la difficulté du diagnostic des néoplasies broncho-pulmonaires, si souvent masquées par des suppurations bronchiques chroniques. J'ai signalé avec Monnerot-Dumaine l'intérêt diagnostique que pouvait présenter comme dans un cas de Lemierre et Lambling une métastase infectée qui permettait ainsi de révéler la tumeur primitive. Dans notre observation il s'agissait d'une métastase cérébrale surinfectée par le pneumocoque. Elle s'était révélée en clinique par de l'épilepsie bravais-jacksonnienne.

CALCIUM ET POTASSIUM

Nous avons étudié expérimentalement avec Wolf l'action du potassium et du calcium sur le développement du cancer greffé de la souris.

L'immersion préalable des greffons néoplasiques dans une solution de $CaCl^2$ à 4,8 p. 1.000 allonge l'incubation de cinq à dix jours et diminue le nombre des résultats positifs. Au contraire l'immersion des greffons dans une solution de KCl à 7 p. 1.000 réduit le temps de latence et augmente la proportion des inoculations réussies.

Ces résultats expérimentaux viennent corroborer les résultats des auteurs (Nègre) qui avaient vu l'action favorisante de l'ingestion du potassium sur le développement de l'adéno-carcinome de la souris et montrent une fois de plus l'action biologique contradictoire du K et du Ca, bien connue dans le cancer depuis Clowes et Frisbie.

TUBERCULOSE

Typhobacillose provoquée chez un adulte par l'injection intraveineuse de doses massives de BCG. Réactions biologiques. Guérison. (Avec Yves Boquien et de Sanctis-Monaldi.) *Soc. méd. hôp. Paris*, 26 juin 1931, n° 23, pp. 1215-1221.

Sensibilité à la tuberculine provoquée chez le vieillard par le BCG. (Avec S. Develay et J. Weiss-Roudinesco.) *Presse Méd.*, 30 janvier 1929, n° 9, pp. 137-138.

Les limites de la spécificité de la cuti-réaction tuberculinique. (Avec Monnerot-Dumaine.) *Rev. de la Tub.*, t. XI, avril 1930, n° 4, pp. 425-437.

La nature de l'érythème noueux. *Journal de Méd. et de Chir. prat.*, 10 novembre 1922, pp. 784-792.

Erythème noueux et angine herpétique. *Soc. méd. hôp. Paris*, 17 novembre 1922, pp. 1530-1534.

Etiologie et pathogénie de l'érythème noueux. (Avec Yves Boquien.) *Rev. crit. path. et thér.*, 1re année, t. II, décembre 1930, n° 9, pp. 395-406.

Trois générations de tuberculose hémoptoïque. Hérédité de virus. Hérédité sanguine (1). *Revue de la Tub.*, août 1928, n° 4, pp. 554-560.

(1) Voyez chap. Hérédité.

TYPHOBACILLOSE EXPÉRIMENTALE

Au cours d'une étude sur la prémunition contre la tuberculose par la voie veineuse, nous avons vu que l'injection intraveineuse d'une dose de BCG, analogue à celle qui est préconisée pour la prémunition digestive du nouveau-né, provoque dans l'organisme

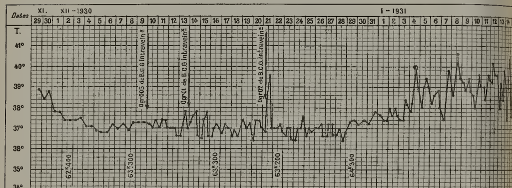


Fig. 10 et 1'. — Tracé thermique de la ty[...]ba

de l'homme, indemne de tuberculose, une fièvre continue, très analogue à la typhobacillose de Landouzy.

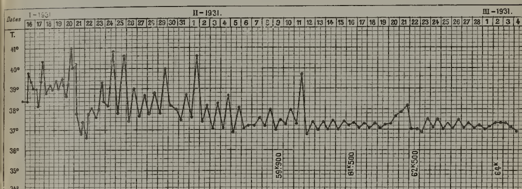
Cette fièvre continue survient après trois septénaires d'incubation et dure plus d'un mois ; elle s'accompagne d'un minimum de signes cliniques. Nous insistons seulement sur une ébauche de syndrome hépato-rénal, avec cholurie et cylindrurie temporaires, ainsi que sur la mononucléose sanguine avec une légère polyglobulie provoquée par une cyanose discrète.

Les réactions biologiques du sujet sont modifiées du tout au tout par l'apparition de cette typhobacillose expérimentale. Les réactions tuberculiniques, négatives auparavant (même l'intradermo) deviennent fortement positives dès le vingt-septième jour. Les anticorps tuberculeux font leur apparition au dix-neuvième jour, et passent par un maximum au soixante-quinzième jour. La réaction à la résorcine de Vernes présente une

courbe du même type que la température avec une élévation considérable de l'indice photométrique pendant la maladie, et un abaissement pendant la convalescence.

Par la suite, la température revient exactement à la normale et la courbe du poids corporel se relève à son niveau antérieur; le malade, revu huit mois après, reste parfaitement guéri.

Cette étude expérimentale de la typhobacillose, qui fait une



acillose expérimentale humaine.

suite naturelle aux travaux de Gougerot, a été rendue possible sur l'homme grâce à l'introduction pour la prémunition humaine d'un bacille-vaccin atténué, permet d'éclairer singulièrement la pathogénie du syndrome que Landouzy avec les seules ressources de la clinique avait pu dégager dans le chaos des fièvres continues. Elle permet de préciser, mieux que l'expérimentation sur le bœuf ou sur le cheval, qui donnent néanmoins des courbes similaires, son incubation, son évolution et ses réactions biologiques. Elle permet de souligner les délais nécessaires à l'apparition des réactions tuberculiniques qui sont parallèles et synchrones à l'édification des réactions cellulaires viscérales.

Elle apporte enfin un argument de premier ordre à la thèse du BCG virus fixe, incapable de remonter de virulence et de récupérer des propriétés caséogènes.

SENSIBILITÉ A LA TUBERCULINE

Depuis notre premier travail publié avec le Pr Chauffard sur l'injection intradermique de tuberculine et la reproduction expérimentale de l'érythème noueux par cette technique, nous avons continué à expérimenter ce procédé de diagnostic de l'imprégnation tuberculeuse.

Dans l'érythème noueux, sauf une exception, nous avons toujours trouvé les réactions tuberculiniques positives, ce qui nous a permis, dans nos derniers travaux, de rester sur nos premières positions et de considérer l'érythème noueux comme une septicémie tuberculeuse atténuée.

L'introduction du BCG dans la prémunition humaine nous a permis de préciser chez le vieillard le comportement de l'organisme après injection sous-cutanée de 1/50 de milligramme de BCG. Nous avions en effet remarqué que les vieillards, surtout les octogénaires d'une maison de retraite de Paris, présentaient une proportion notable de cuti-réaction à la tuberculine négative (11 p. 100 au-dessus de quatre-vingts ans). En les prémunisant contre la tuberculose, nous avons constaté ultérieurement que leurs réactions à la tuberculine devenaient alors progressivement très franches, ce qui prouvait bien que ce n'était pas la sénilité qui provoquait cette anergie.

Enfin, avec Monnerot-Dumaine, nous avons fait une longue enquête sur les limites de la spécificité des réactions tuberculiniques. Nous avons, comme témoins, fait des cuti-réactions avec un bouillon glycériné sans bacilles, préparé par Boquet, absolument identique à celui qui sert à préparer la tuberculine brute de l'Institut Pasteur, utilisée communément pour la cuti-réaction. Or, nous avons vu que, parfois, l'adulte réagissait simultanément à la tuberculine brute et au bouillon témoin, surtout quand les réactions cutanées étaient particulièrement intenses. Mais, fait capital, cette réaction témoin était toujours moins intense que la réaction à la tuberculine brute. Elle est aussi toujours plus faible

que les réactions obtenues avec une tuberculine préparée avec le milieu synthétique de Sauton, c'est-à-dire sans protéines étrangères au bacille de Koch. En réalité, les réactions positives au bouillon de Boquet ne sont que des co-réactions de groupe, les sujets réagissant à des protéines multiples et pas seulement aux protéines du bacille de Koch.

Ajoutons que nous n'avons pas trouvé ces réactions positives témoins chez l'enfant au-dessous de dix ans. La cuti-réaction à la tuberculine chez l'enfant possède donc un degré de spécificité très supérieur à celle de l'adulte.

REIN

Transmission au *Cercocebus* **de la néphrite subaiguë de l'homme.** *Annales Institut Pasteur*, t. XLVI, mars 1931, pp. 296-305 (3 figures).

Le signe du phrénique dans les pyélonéphrites et dans la lithiase rénale. *Soc. méd. hôp. Paris*, 17 juin 1927, n° 21, pp. 958-963

Le point cervical du phrénique dans les pyélonéphrites et la lithiase rénale. Sa pathogénie. Sa valeur diagnostique dans les affections sous-diaphragmatiqnes. *Thèse* de M. René A. Casaubon, Paris, 1928 (Vigne, édit.).

Néphrite, néphrose, amylose. (Avec R.' Cattan, Mme Kourilsky, J. Morchoisne, J.-L. Lortat-Jacob. *Soc. méd. hôp. Paris*, n° 25, 10 juillet 1931, pp. 1357-1364.

Les séquelles rénales tardives de la spirochétose ictéro-hémorragique. *Soc. méd. hôp. Paris*, 20 juin 1924, n° 22, p. 910.

TRANSMISSION AU SINGE DE LA NÉPHRITE TUBÉREUSE

Parmi les néphrites subaiguës primitives de l'homme, j'ai pensé qu'il y avait lieu d'isoler une maladie virulente autonome, à début rapide et à paliers successifs de gravité croissante jusqu'à la mort.

Cette maladie survient sans cause apparente chez des sujets en pleine force de l'âge et est caractérisée cliniquement par un

syndrome de néphrite subaiguë : albuminurie de 1 à 2 grammes, cylindrurie, œdèmes diffus, hypertension artérielle, bruit de galop, neuro-rétinite exsudative, azotémie marquée (de 1 gr. 10 à 3 grammes), anémie, avec un abaissement du cholestérol sanguin.

En un an, à la suite d'une dernière *poussée évolutive rénale*, la mort survient dans l'urémie.

Cette maladie se caractérise anatomiquement par l'aspect de la

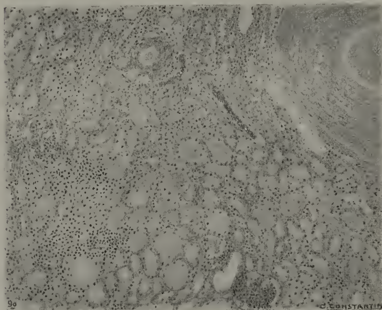


Fig. 12. — Néphrite subaigue tubéreuse de l'homme. Cylindres, infiltrats leucocytaires (90/1).

néphrite tubéreuse avec reins très granuleux, de teinte panachée et cœur de Traube. Les lésions histologiques sont diffuses, avec lésions nécrotiques des tubuli contorti, cylindres granuleux et leucocytaires, infiltrations lymphocytiques et quelques altérations vasculaires.

Pour étayer l'hypothèse qu'un virus néphrotrope est responsable de cette maladie humaine, j'ai cherché à la reproduire expérimentalement en partant du rein lui-même.

Une émulsion du parenchyme rénal prélevé aseptiquement à l'autopsie d'un malade ayant présenté le syndrome de la néphrite subaiguë évolutive fut injectée dans le péritoine d'un singe inférieur, le *Cercocebus fuliginosus* (mangabey), après décantation. Les cinq premiers jours, l'animal ne présenta rien d'anormal, mais le sixième jour ses urines devinrent albumineuses et se chargèrent de cylindres granuleux ; il présenta des trémulations musculaires

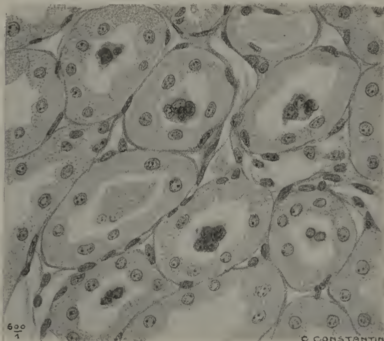


Fig. 13. — Rein de *Cercocebus* inoculé avec une néphrite tubéreuse. Zone excrétrice. Cylindres granuleux; cylindres leucocytaires (600/1)

généralisées, sans élévation de la température centrale. L'animal morne, immobile, refusait toute alimentation. Huit jours après l'inoculation, le singe moribond, hypothermique (35°), azotémique (1 gr. 20 d'urée) et hypocholestérolémique (0,75) est sacrifié.

L'examen anatomique des reins permit d'affirmer l'existence d'une néphrite aiguë bilatérale sans lésions chroniques préalables. A l'intérieur des tubes excréteurs, dans de nombreuses zones des deux reins, on pouvait déceler sans peine de nombreux cylindres,

les uns purement leucocytaires, les autres granuleux, granulo-graisseux, avec des fragments d'hématies ou avec un protoplasme acidophile. Ces lésions indiscutables permettaient d'interpréter avec plus de clarté des lésions des tubuli contorti, caractérisées par la chute de la bordure en brosse et la fragmentation de la zone intérieure des cellules.

Un deuxième singe fut inoculé dans le péritoine avec une émulsion du rein du premier, tomba malade vers le quatrième jour, présenta des soubresauts musculaires et de l'albuminurie, mais guérit après une dizaine de jours.

Nous ne décelâmes dans les humeurs de nos singes et dans les émulsions rénales virulentes aucun microbe, aucun protozoaire, aucun spirochète. Nous ne pûmes que constater des organites coccoïdes à la limite de la visibilité dont nous réservons la nature.

Dans l'ensemble, ces recherches tendent à prouver qu'il existe chez l'homme une néphrite subaiguë provoquée par un virus spécifique, néphrotrope, qui paraît indépendant des maladies virulentes actuellement classées.

SIGNE DU PHRÉNIQUE

Le point cervical du phrénique, si utile à rechercher en pathologie hépatique, mérite d'être introduit en sémiologie rénale. Nous avons montré qu'on le trouve très nettement dans les poussées aiguës des pyélonéphrites et au cours des crises de la lithiase rénale. Sa disparition est parallèle à l'amélioration clinique. La distension douloureuse du bassinet paraît en être l'élément essentiel pathogénique, mais on ne peut qu'être très réservé sur le trajet du réflexe viscéro-cutané, qui amène une réaction douloureuse à la pression du scalène antérieur, entre les deux chefs du sterno-cléido-mastoïdien.

De toute manière, il y a lieu d'envisager en pathologie pyélo-rénale, non seulement les réflexes douloureux classiques descendants, mais également un réflexe viscéro-cutané ascendant.

NÉPHRITE CHRONIQUE ET SPIROCHÉTOSE

Étude d'un cas historique de spirochétose ictéro-hémorragique qui avait servi de base à Landouzy pour décrire le *typhus hépatique* comme maladie autonome.

Le malade était venu mourir à l'hôpital Necker des suites d'une néphrite chronique. Bien que le séro-diagnostic de Martin et Pettit fût alors négatif, nous nous sommes demandé si la lointaine atteinte par le spirochète de l'ictère, dont on connaît la grande affinité pour le rein, n'était pas partiellement en cause dans l'étiologie de cette néphrite chronique.

FOIE

Tension superficielle, dégradation des albuminoïdes et insuffisance hépatique. *Soc. méd. hôp. Paris*, 28 octobre 1921, n° 30, pp. 1390-1402.

Deux épidémies d'ictère commun. La contagion et les semeurs de virus ictérique. Les rapports de l'ictère épidémique avec l'ictère catarrhal et l'atrophie jaune aiguë sporadiques. (Avec S. Costa.) *Annales de Médecine*, t. XVI, septembre 1924, n° 3, pp. 180-210.

L'ictère commun. Ses formes cliniques. *Paris médical*, 6 juin 1925.

Ictère commun et troisième ictère. *La Médecine*, juillet 1926.

L'ictère commun apyrétique. *Rev. Crit. Path. Thér.*, t. I, 1930, pp. 273-282.

Les ictères infectieux. Etude clinique et étiologique. (Avec M. Clément.) 1 volume in-8 de 152 pages. G. Doin, éditeur, Paris, 1929.

L'ictère infectieux expérimental. *Rev. Crit. Path. et Thér.*, t. I, avril 1930, n° 3, pp. 404-411.

Association de la cirrhose du foie à une dépilation plus ou moins complète et à une insuffisance thyro-ovarienne. (Avec Laignel-Lavastine et Yves Boquien.). *Soc. méd. hôp. Paris*, 13 mai 1931, n° 17, p. 829 (1 figure).

La curabilité des cirrhoses du foie. Etude thérapeutique. (Avec Boquien.) *Revue Crit. Path. et Thér.*, 1re année, t. II, pp. 159-171.

Goutte et cholestérine. (Avec le Prof. A. Chauffard.) *Annales de Médecine*, t. IX, 1921, n° 3, pp. 149-160 (2 figures).

Goutte et cholestérine. *La Médecine*, juillet 1922, p. 772.

Sous la rubrique « Foie », j'ai rangé divers travaux. Les uns, ayant trait à la tension superficielle des humeurs, posent le problème de la valeur de la réaction de Hay pour caractériser les sels biliaires. Les autres, d'ordre épidémiologique et clinique, nous ont permis de décrire une maladie autonome, l'ictère commun avec ses différentes variétés nosologiques. En dernier lieu, nous relatons une étude sur les rapports de la cholestérine et du processus goutteux, qui sont sans doute liés à une adultération hépatique. Nous réservons pour un chapitre ultérieur (pathologie comparée) nos travaux sur l'Hépaticoliase.

TENSION SUPERFICIELLE ET DÉGRADATION DES ALBUMINOIDES

L'étude de la tension superficielle a été introduite en physiologie et en clinique (Hay, Chauffard et Gouraud) pour déceler les sels biliaires dans les urines du fait de l'insuffisance de la réaction chimique de Pettenkofer.

Nous nous sommes demandé si d'autres substances, dérivées de la dégradation des albuminoïdes, n'abaisseraient pas la tension superficielle de leurs solutions aqueuses comme les sels biliaires.

On sait, en effet, que les urines, et surtout les urines du jeûne, présentent régulièrement un abaissement de la tension superficielle par rapport à l'eau distillée. Nous avons trouvé de même pour le sérum sanguin de l'homme des chiffres oscillant entre 835 et 965, chiffres inférieurs à celui de l'eau distillée (estimée arbitrairement à 1000).

Dans ce but, nous avons appliqué systématiquement la technique stalagmo-pondérale à une série de solutions de peptones, d'acides aminés, d'uréides, de protéides et de bases puriques et pyrimidiques.

Après avoir confirmé le pouvoir dénivelant des solutions de *peptone* (746 à 879 pour des solutions à 1 p. 100), nous avons reconnu parmi les acides aminés dans la série grasse un pouvoir dénivelant à la *leucine* (870 à 876).

L'acide aspartique et l'acide glutamique, indifférents en solution

aqueuse, devenaient dénivelants en solution dans l'urine normale qui jouait ainsi le rôle de dénivelant indirect.

La *tyrosine* et la *phénylalanine* élevaient, par contre, légèrement la T. S., même en solution dans l'urine. Dans la série hétérocyclique, le *scatol* est franchement dénivelant en solution aqueuse (954).

Parmi les uréides, l'acide barbiturique, l'acide parabanique et l'alloxane provoquent une forte dénivellation en solution dans l'urine normale.

Quant aux protéides, elles sont fortement dénivelantes alors que leurs dérivés ne le sont pas. Ainsi, l'hémoglobine cristallisée en solution aqueuse à 1 p. 100 donne une T. S. de 839 tandis que les pigments biliaires sont inactifs.

Les bases puriques et pyrimidiques élèvent la tension de surface.

Dans l'ensemble, on voit que les peptones et les protéides sont des abaissants de la T. S., tandis que les albumines ne le sont pas. Les acides aminés varient dans un sens ou dans l'autre ; les uréides abaissent la tension de surface dans certaines conditions de solubilité. Ces notions doivent être bien présentes à l'esprit en physiologie et en clinique, pour ne pas rapporter exclusivement aux taurocholates et glycocholates un abaissement de la tension superficielle des urines ou des humeurs.

LA DÉNIVELLATION DIGESTIVE DU SANG PORTAL

L'étude du sang de la veine porte pendant la période digestive a toujours été considérée comme un des problèmes difficiles de la physiologie. On s'est demandé sous quelle forme les albuminoïdes désintégrés par les sucs digestifs se trouvent dans la veine porte. Nolf admet que les peptones peuvent s'y déceler, tandis qu'Abderhalden admet que seuls les acides aminés franchissent la barrière intestinale. Nous avons pensé que l'étude comparée de la tension de surface du sérum sanguin dans la veine porte et les autres veines de l'organisme permettrait d'apporter quelque lumière à ce problème.

Mes expériences ont porté sur le chien. Je faisais ingérer, ou même j'injectais dans le duodénum de la peptone Chapoteaut à des chiens adultes, et je recherchais par la méthode stalagmo-pondérale la tension superficielle comparée du sérum sanguin de la veine porte, de la veine cave inférieure et de la saphène.

J'ai pu démontrer de la sorte que la tension superficielle

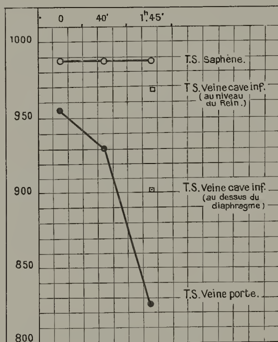


Fig. 14. — Tensions superficielles au début de la digestion. Chute de la T. S. portale.

s'abaissait considérablement dans le sang portal en pleine période digestive, tandis que la tension de surface restait sans modification dans le sang périphérique. Ultérieurement (trois à quatre heures environ), la tension de surface se relevait dans le sang portal, tandis qu'on constatait dans la circulation générale le passage discret de substances dénivellantes.

Quelles peuvent être ces substances? Certes, la stalagmométrie ne peut que donner des indications d'ensemble. On ne doit pas oublier que le circuit entéro-hépatique des sels biliaires a été

fortement démontré, mais ceux-ci ne passent pas normalement dans la grande circulation.

D'autre part, pour ce qui a trait de la dégradation des albuminoïdes, nos expériences, signalées ci-dessus, montrent que non seulement les peptones, mais certains acides aminés, des uréides et des protéides, peuvent abaisser la tension de surface. On voit

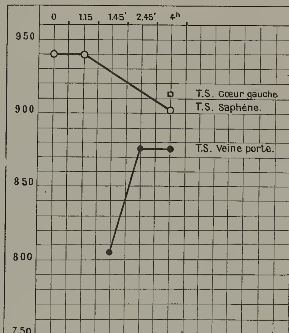


Fig. 15. — Tensions superficielles à la fin de la digestion.
La T. S. portale se relève. La T. S. de la saphène s'abaisse.

ainsi toute la complexité d'un problème que l'étude de la tension superficielle permet de mesurer dans son ensemble.

Si l'on admet avec Folin que le taux des acides aminés est le même dans le sang portal et dans le sang de la grande circulation, le dénivellement portal digestif ne peut qu'être lié aux peptones, aux corps voisins, ainsi qu'aux sels biliaires, tandis que le dénivellement post-digestif de la grande circulation serait lié exclusivement aux corps dégradés des albuminoïdes.

En définitive, la mesure comparée de la tension superficielle

dans la veine porte et la veine sus-hépatique devient un moyen d'étude de la *fonction d'arrêt du foie vis-à-vis des substances dénivelantes*. Et le passage en excès de ces substances dans la circulation générale, comme nous avons pu le faire avec succès chez l'homme atteint de maladie de foie, peut être proposé comme un test d'insuffisance hépatique.

L'ICTÈRE COMMUN

Pendant le cours du XIX[e] siècle, les maladies infectieuses accompagnées d'ictère ont donné lieu à un grand nombre de travaux qui ont permis de distinguer parmi elles une série de maladies distinctes. Dans le chaos des fièvres bilieuses — les ictères infectieux d'aujourd'hui — on put successivement reconnaître et isoler le paludisme, la fièvre récurrente et la fièvre jaune. Plus récemment enfin, la spirochétose ictéro-hémorragique fut isolée grâce aux travaux d'Inada et Ido.

Nous avons pensé qu'il y avait lieu, au nom de la clinique — l'expérimentation restant encore muette —, d'isoler un nouvel ictère infectieux primitif, comportant une série de formes cliniques, et même une anatomie pathologique, pour lequel nous avons proposé le terme d'ictère commun.

C'est l'épidémiologie qui nous a permis de reconnaître les limites nosologiques de ce nouvel ictère infectieux primitif. Nous avions eu pendant la guerre l'occasion d'observer deux épidémies d'ictère dans deux bataillons différents. L'étude de 106 cas suivis pendant les mois d'été nous avait permis de décrire plusieurs formes cliniques à la maladie.

La *forme régulière* de la maladie se superpose à peu près à l'ictère catarrhal sporadique, avec une période anté-ictérique avec polycholie, une période ictérique avec rétention biliaire, albuminurie légère, splénomégalie. Une crise polyurique, polychlorurique et urobilinurique clôt la maladie vers le troisième septénaire. Toute la maladie évolue sans fièvre, sans réaction méningée et sans azotémie.

Une *forme subfébrile* présente le même tableau clinique, mais avec des poussées éphémères à 37°8 pendant la première moitié de la maladie.

La *forme hypothermique* possède des ondulations entre 35°5 et 36° pendant deux et trois jours.

L'évolution de la maladie permet encore de décrire quatre autres formes :

La *forme anictérique*, la maladie se résumant entièrement dans la phase anté-ictérique de la forme régulière.

La *forme fruste*, les malades dépassant la phase anté-ictérique, mais ne présentant que subictère et urobilinurie.

La *forme prolongée*, assez analogue à l'ictère catarrhal prolongé de Dieulafoy.

La *forme mortelle*, évoluant en trois phases : *a*) Anté-ictérique, identique à celle de l'ictère curable ; *b*) ictérique, avec diurèse normale et faible azotémie (1 gramme); *c*) comateuse, avec convulsions, hypothermie, mydriase, hémorragies, retard de la coagulation et mort sans phénomènes urémiques et sans phénomènes méningés, par insuffisance hépatique vraie.

A ces données cliniques générales nous pouvions ajouter un syndrome anatomique caractérisé essentiellement à l'autopsie par l'aspect de *l'atrophie jaune aiguë*. Accessoirement, nous signalions des lésions du système hémolymphatique, mononucléose sans leucocytose pendant la vie, splénomégalie et adénopathie hilaire du foie après la mort.

Grâce à ces données cliniques et anatomiques, nous pouvons rattacher l'ictère « catarrhal » sporadique à la forme régulière, curable de l'ictère commun, et certains ictères graves sporadiques à la forme mortelle de l'ictère commun.

L'épidémiologie nous permet encore d'entrevoir la *période d'incubation* de la maladie qui nous a paru être de huit jours environ avec un maximum de treize jours. Elle nous a permis également de suspecter son *origine digestive*, l'une de nos épidémies ayant été provoquée par le cuisinier d'une compagnie (*contagion interhumaine*) comme dans la fièvre typhoïde.

La nature du virus de cette maladie apyrétique reste inconnue.

Il ne s'agit ni d'une spirochétose, ni d'une infection à bacille paratyphique et la transmission expérimentale, même au chimpanzé, n'a pu être obtenue par nous jusqu'à ce jour.

LES ICTÈRES INFECTIEUX

Dans un livre publié sous ce titre avec R. Clément, et portant en sous-titre « Etude Clinique et Etiologique », nous avons essayé d'exposer nos idées actuelles sur les ictères infectieux.

Après avoir relaté l'essentiel des notions physiologiques, anatomiques et pathogéniques, qui demeurent à la base du syndrome de l'ictère infectieux, nous adoptons une classification nouvelle, fondée dans la mesure du possible sur l'étiologie.

Le premier groupe nosologique, nettement individualisé, comprend la spirochétose ictéro-hémorragique avec ses types cliniques divers.

Le deuxième déborde largement le cadre de l'ancien ictère catarrhal. C'est l'ictère commun dont nous venons de parler dans le paragraphe précédent.

Une troisième maladie est ensuite décrite sous le nom d'ictère commun fébrile (troisième ictère), que l'analyse clinique permet de distinguer à la fois de la spirochétose ictéro-hémorragique et de l'ictère commun apyrétique. Les rapports de cette maladie avec le groupe typho-paratyphique sont réservés.

Cette classification, on le voit, fait disparaître les chapitres classiques des « ictères infectieux bénins » et des « ictères graves », chacun de nos trois ictères infectieux primitifs possédant des formes bénignes et des formes graves.

Par la suite, nous traitons de l'ictère syphilitique et de ses rapports avec l'intoxication arsénicale, puis du syndrome ictérique dans les fièvres récurrentes et dans la fièvre jaune ; enfin, des ictères dits secondaires aux variétés si nombreuses.

L'ouvrage se termine par un chapitre : Diagnostic, et un chapitre : Thérapeutique.

CIRRHOSE ET INSUFFISANCE THYRO-OVARIENNE

L'association de la cirrhose du foie avec des troubles d'insuffisance thyroïdienne ou ovarienne m'a paru, ainsi qu'à Laignel-Lavastine et Boquien, d'une grande fréquence. Aussi avons-nous cru utile d'insister sur ce syndrome morbide. Le parallélisme évolutif entre les troubles endocriniens et les symptômes cirrhotiques nous a semblé un argument suffisant pour penser que la même cause devait agir sur le foie, l'ovaire et le corps thyroïde.

CHOLESTÉROL ET GOUTTE

Le professeur Chauffard avec A. Grigaut et P. Brodin ont trouvé, dans la goutte, régulièrement associée à l'hyperuricémie, une hypercholestérolémie depassant, en général, largement 2 grammes par litre. Ce trouble du métabolisme des lipides a pour conséquence, comme nous avons pu le voir avec M. Chauffard, un dépôt local de lipides au niveau des tophi. Non seulement, en effet, l'urate acide de soude se dépose dans les articulations goutteuses, mais nous avons pu faire la preuve, comme Dyce Duckworth, comme Lœper, que le cholestérol pouvait se déposer et se précipiter au pourtour des lésions goutteuses. L'étude histologique d'un nodule beurre frais, prélevé par biopsie au voisinage d'une arthropathie de l'index, nous a permis de caractériser cytochimiquement ces dépôts cholestériniques, grâce au Soudan III et le bleu de Nil. Nous avons insisté également sur les réactions giganto-cellulaires et éosinophiles au contact des dépôts lipidiques et comparé ces lésions avec celles du xanthome qui sont du même type.

Le tophus est donc un dépôt mixte lipoïdo-uratique, reflet simultané de l'hypercholestérolémie et de l'hyperuricémie. Cette double adultération chimique du sérum est en relation elle-même avec un trouble de fonctionnement du foie (A. Chauffard) par défaillance de ses fonctions vis-à-vis du cholestérol et de l'acide urique.

MALADIES INFECTIEUSES

Fièvre exanthématique inapparente de l'homme provoquée par *Rhipicephalus sanguineus*. **Sa virulence pour le singe et le cobaye.** (Avec Roger CATTAN.) *Acad. Sciences*, 6 juillet 1931, 2e sem., pp. 91-93.

Fièvre exanthématique du littoral méditerranéen. (Avec Roger CATTAN.) *Rev. Crit. de Pathol. et de Thér.*, 2e année, t. I, juillet 1931, n° 6, pp. 563-571.

Fièvre exanthématique inapparente de l'homme provoquée par *Rhipicephalus sanguineus*. **Virulence pour le singe et le cobaye.** (Avec Roger CATTAN et la collaboration de Mlle SIFFERLEN.) *Annales Institut Pasteur*, 2 figures, 4 tracés, t. XLVII, novembre 1931, pp. 492-507.

Un cas de Sodoku à Paris. (Avec R. CLÉMENT.) *Soc. méd. hôp. Paris*, 31 mars 1922, n° 12, pp. 542-548.

Deux cas de croup d'emblée chez l'adulte. (Avec WOLF et MARQUÉZY.) *Soc. méd. hôp. Paris*, 31 mars 1922, pp. 542-549.

Rhumatisme articulaire aigu consécutif à des douleurs dentaires généralisées. (Avec RAOUL et LEBOUCHER.) *Soc. méd. hôp. Paris*, 28 décembre 1923, pp. 1828-1834.

Rhumatismes et infections dentaires. *La Médecine*, juillet 1924.

Les deux rhumatismes dentaires. *Soc. méd. hôp. Paris*, 24 avril 1925, n° 14, pp. 629-634.

A propos de l'étiologie de l'encéphalite post-vaccinale. (Avec LEVADITI, BIZE et LÉPINE.) *Acad. Méd.*, 10 juillet 1928, pp. 818-821.

Placard érysipélatoïde au cours d'une septicémie streptococcique. (Avec Yves Boquien et Paul Guilly.) *Soc. méd. hôp. Paris*, 28 mars 1930, n° 13, pp. 582-585.

Forme polythrombosante de la méningococcie suraiguë. (Avec Yves Boquien.) *Soc. méd. hôp. Paris*, 14 novembre 1930, n° 31, pp. 1654-1658.

Méningococcies sans méningite. (Avec Boquien.) *Rev. Crit. Pathol. et Thér.*, 2e année, t. I, janvier 1931, pp. 53-62.

La fièvre quintane. Sa valeur sémiologique. (Avec M. Monnerot-Dumaine et Simone Develay.) *Presse méd.*, 18 mars 1931, n° 22, pp. 397-399.

Éruption varicelloïde généralisée au cours d'un zona thoracique. (Avec Delalande.) *Soc. méd. hôp. Paris*, 22 mai 1925, pp. 808-812.

Zona palato-otitique avec paralysie faciale. (Avec Vendel.) *Soc. méd. hôp. Paris*, 8 avril 1927, n° 13, pp. 491-495.

Érythème polymorphe et zona. (Avec George.) *Soc. méd. hôp. Paris*, 16 novembre 1923, pp. 1505-1510.

La reproduction expérimentale de nombreuses maladies infectieuses ne laisse pas aujourd'hui encore que d'être difficile à réaliser. Dans ce chapitre, on trouvera plusieurs maladies, zona, rhumatisme articulaire aigu, pour lesquelles nos recherches expérimentales sont restées négatives, bien qu'elles fussent entreprises sur le chimpanzé. Même résultat négatif a été consigné au chapitre V pour l'ictère commun. Pour ces maladies, nous avons dû nous contenter des critères cliniques et épidémiologiques pour délimiter leurs cadres morbides.

Par contre, nous avons vu (chap. IV) que le mangabey (singe inférieur) était sensible au virus de la néphrite subaiguë. Dans le présent chapitre nous décrirons la maladie expérimentale du singe et du cobaye provoquée par le virus de la fièvre exanthématique.

FIÈVRE EXANTHÉMATIQUE

Le groupe des maladies exanthématiques qui comprend en particulier le typhus exanthématique transmis par le pou et la

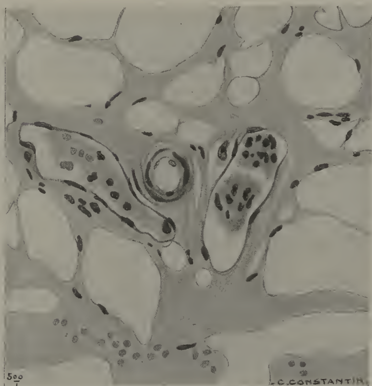


Fig. 16. — Fièvre exanthématique. Tache pourprée du singe. Thromboses veineuses dans le tissu cellulaire sous-cutané (500/1).

fièvre exanthématique transmise par la tique du chien connaît actuellement un regain d'actualité.

Le *Rhipicephalus sanguineus*, une tique du chien, inoculé à l'homme après broyage et émulsion, détermine une fièvre exanthématique des plus nettes (Durand et Conseil, Brumpt).

J'ai montré que l'inoculation de cette tique à l'homme peut

donner à ce dernier une infection inapparente. Le sujet inoculé continue à présenter toutes les apparences de la santé, mais son sang devient virulent pour des animaux plus sensibles. J'ai démontré ainsi que l'inoculation du sang de l'homme, en pleine infection inapparente, provoque chez le singe une maladie typique

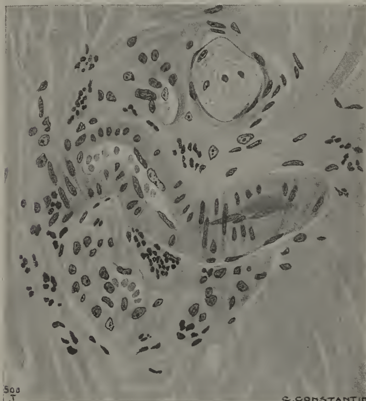


Fig. 17. — Fièvre exanthématique. Tache pourprée du singe. Périvascularite dans le derme (500/1).

avec plusieurs poussées de fièvre et une éruption de taches pourprées sur le visage.

Ces taches pourprées présentent à l'examen histologique les caractéristiques de la maladie, à savoir ses lésions péri et endovasculaires.

Le seul symptôme qui, chez l'homme, trahit la réalité de la

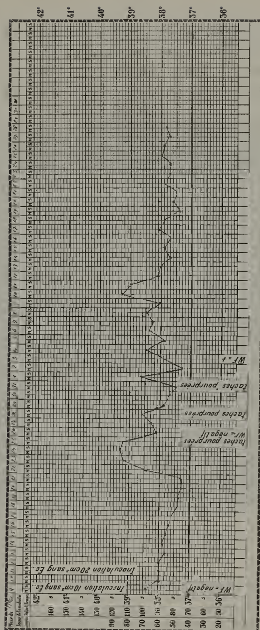


Fig. 18. — Fièvre exanthématique du singe avec taches pourprées et réaction de Weil Félix positive.

maladie inapparente consiste en une réaction de Weil-Félix au protéus X 19 franchement positive.

J'ai montré également un fait nouveau, à savoir le passage de ce virus au cobaye, qui était considéré jusqu'alors comme réfractaire. Nous avons pu obtenir sur ce rongeur une courbe thermique analogue à celle de nos singes et, d'autre part, nous avons réalisé, en partant du sang de cobayes infectés, une maladie typique chez le singe avec éruption pourprée et une infection inapparente chez l'homme avec réaction de Weil-Félix.

La fièvre exanthématique provoquée par la tique du chien présente donc de nouveaux points de contact avec le typhus exanthématique classique. Comme M. Nicolle l'avait fait pour le typhus, nous avons donc pu établir que la fièvre exanthématique pouvait prendre la forme inapparente chez l'homme et être virulente pour le cobaye. La question de l'apparentement des deux virus reste à l'ordre du jour et nous continuons nos expériences à ce sujet.

SODOKU

Continuant, comme pour la spirochétose ictéro-hémorragique, nos travaux de guerre sur les spirochétoses aiguës, nous avons pu déceler à Paris même le premier cas connu de Sodoku (fièvre par morsure du rat), preuve nouvelle de l'ubiquité du virus.

L'observation clinique, qui a servi de base à la thèse de Robert Clément, était tout à fait classique ; néanmoins, la courbe thermique à rechute, une hémoptisie, l'abolition des réflexes tendineux rappelaient dans une certaine mesure la spirochétose ictérigène.

La présence dans le sang de spirochètes spécifiques décelés par l'inoculation à la souris venait confirmer nos recherches antérieures et celles des auteurs japonais.

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

J'ai signalé un syndrome régional du rhumatisme articulaire aigu, caractérisé essentiellement par une périarthrite diffuse alvéolo-dentaire et accessoirement par des arthrites de l'articulation temporo-maxillaire et des vertèbres cervicales.

Ce syndrome peut s'observer plusieurs années ou quelques jours avant l'apparition d'une « maladie de Bouillaud » typique. Il peut également venir compliquer l'évolution d'un rhumatisme articulaire franc.

Nous l'opposons au syndrome arthropathique provoqué par la septicité dentaire que les travaux américains ont mis en honneur. Il est justiciable de la cure salicylée au même titre que la maladie de Bouillaud typique, dont il n'est qu'une localisation.

GROUPE GONO-MÉNINGOCOQUE

On connaît les singulières affinités bactériologiques du gonocoque et du méningocoque (Bezançon). Sur le terrain clinique, ces affinités méritent encore d'être précisées.

J'ai montré récemment que ces deux germes pouvaient être responsables d'un même type exceptionnel de septicémie, la *fièvre quintane*.

La fièvre quintane est une fièvre intermittente caractérisée par une série d'accès de fièvre séparés par trois jours d'apyrexie. Elle est décrite de longue date, puisqu'on la trouve précisée dans les écrits hippocratiques, mais son existence paraissait plutôt scholastique que réelle. Nous avons tenu à la faire revivre et lui donner une base clinique solide. Les deux observations de fièvre quintane que nous avons publiées ont trait l'une à une femme atteinte de gonococcie, l'autre à un enfant présentant une méningococcémie sans méningite. L'évolution de ces deux cas, malgré leur dissemblance originelle, fut du même type : une première phase de fièvre continue, une deuxième de fièvre quintane (9 et 5 accès), une troisième de fébricule irrégulière précédant la guérison.

L'aptitude hémorragipare du méningocoque est aujourd'hui classique; le purpura est considéré comme un des symptômes les plus caractéristiques de la méningococcémie.

J'ai montré avec Boquien qu'il existait une *forme polythrombosante* de la méningococcie suraiguë qui pouvait s'accompagner de

Dates — NOVEMBRE — DÉCEMBRE

T — PÉRIODICITÉ QUINTANE

40° 39° 38° 37°

Fig. 19. — Fièvre quintane au cours d'une infection gonococcique.

Dates — FÉVRIER — MARS — AVRIL

T — PÉRIODICITÉ QUINTANE

40° 39° 38° 37°

Fig. 20. — Fièvre quintane au cours d'une septicémie méningococcique.

thromboses multiples dans les viscères sans lésions purpuriques cutanées. Cette forme suraiguë de méningococcémie peut passer inaperçue sans la mise en culture du sang ou du liquide céphalo-rachidien.

ZONA

Les limites de la maladie zonateuse débordent-elles le cadre rigide du syndrome zonateux lui-même?

De longue date, on admet que le zona peut présenter une éruption généralisée coïncidant avec la localisation thoracique. Nous en avons publié nous-même un cas et proposé le terme de varicelloïde zonateuse tellement l'éruption généralisée ressemblait à la varicelle.

Les rapports possibles entre le zona et l'érythème polymorphe nous ont davantage retenu. Nous avons observé, George et moi, une véritable petite épidémie intriquée de zona et d'érythème polymorphe ; nous avons même signalé un cas d'érythème polymorphe chez une jeune fille qui soignait depuis douze jours sa mère atteinte d'un zona intercostal. Nous nous sommes demandé, dès lors, si l'érythème polymorphe ne relèverait pas parfois de la même étiologie que la fièvre zostérienne. Tout récemment (1931), Lortat-Jacob vient dans le même esprit de signaler la coïncidence sur le même sujet d'un zona et d'un érythème polymorphe du type hydroa.

Autre extension de la maladie zonateuse. J'ai montré qu'à côté de la paralysie faciale, bien connue dans le zona de la conque, il fallait ajouter des lésions du nerf de Wrisberg et de la VIII[e] paire cranienne (troubles gustatifs, troubles auditifs et labyrinthiques unilatéraux), réalisant une sorte de syndrome zonateux du conduit auditif interne et montrant ainsi la diffusion des lésions encéphaliques dans le domaine des nerfs sensoriels. Cette notion a été développée à nouveau par André Thomas qui vient de décrire (1930) un cas aussi typique que le nôtre avec surdité totale du côté de la paralysie faciale.

HÉRÉDITÉ

L'hyperthermie congénitale. *Annales de Méd.*, t. XXVIII, novembre 1930, n° 4, pp. 480-484.

Thorax en entonnoir et doigt rentré. Deux tableaux généalogiques. (Avec Monnerot-Dumaine.) *Soc. méd. Hôp. Paris*, février 1930, n° 8, pp. 311-317.

Trois générations de tuberculose hémoptoïque. Hérédité du virus. Hérédité sanguine. *Revue de la tub.*, t. IX, août 1928, n° 4, pp. 554-560.

Syndrome de Basedow dix mois après une cure iodée; rôle de l'hérédité. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 13 mai 1927, pp. 616-619.

Syndrome adiposo-génital familial. Réapparition des hémorragies cataméniales et régression de l'obésité après une vaccination antityphique. (Avec Monnerot-Dumaine.) *Soc. méd. Hôp. Paris*, 3 mai 1929, n° 15, p. 546.

L'étude de l'hérédité dans l'espèce humaine ne laisse pas que d'être difficile à préciser. Comparée à celle de la mouche du vinaigre, elle reste dans une obscurité très grande. Un double problème la domine, celui des virus transmissibles de génération en génération sous une forme parfois inapparente, et celui des caractères transmis au sens mendélien. Nous avons cherché en clinique humaine à apporter notre contribution à ces difficiles problèmes.

L'HYPERTHERMIE CONGÉNITALE

Nous avons décrit sous le nom d'hyperthermie congénitale une entité morbide, caractérisée par une élévation notable de la température sans aucune cause apparente. Le sujet que nous avons observé, un adulte de trente et un ans, avait une température centrale moyenne de 38°46 le matin et de 38°86 l'après-midi. La température axillaire était de 3/10 de degré inférieure. Sa santé était parfaite, il ne présentait en dehors de l'hyperthermie aucun des caractères de la « fièvre », en particulier aucune leucocytose ni aucune modification de la formule leucocytaire. On ne pouvait même déceler aucun trouble endocrinien, en particulier aucune tare thyroïdienne. Enfin, fait fondamental, notre homme se rappelait, aussi loin que remontaient ses souvenirs, avoir toujours eu des températures analogues à celles que nous avions relevées ; de plus, il savait que son père avait présenté toute sa vie une élévation habituelle de la température aux environs de 39°5.

Nous en avons conclu que nous étions en présence d'une hyperthermie congénitale, transmissible par l'hérédité directe, et sans doute d'un caractère dominant au sens mendélien du mot.

Nous avons admis enfin que l'appareil thermo-régulateur était réglé chez ces sujets pour une température plus élevée qu'à l'état normal. La régulation thermique dans l'hyperthermie congénitale se rapproche ainsi de celle des autres mammifères homéothermes (chien, lapin, cobaye...) qui possèdent une température centrale aux environs de 39°.

THORAX EN ENTONNOIR ET DOIGT RENTRÉ

Nous avons publié dans le même travail deux tableaux généalogiques qui nous ont permis d'établir les caractères héréditaires de deux difformités osseuses, le thorax infundibuliforme et le doigt rentré.

De l'étude de dix sujets atteints de thorax en entonnoir dans une famille de vingt-quatre membres, sur quatre générations, nous avons pu conclure au caractère dominant au sens mendélien de



Fig. 21. — Aplasie du 4e métacarpien (doigt rentré).

la transmission de cette déformation bien connue. Elle s'était transmise par hérédité directe continue. A la troisième génération, trois enfants sur quatre étaient atteints, proportion mendélienne saisissante.

La seconde déformation, le doigt rentré, est liée à une aplasie congénitale du 4e métacarpien (micrométacarpien). Elle est très peu connue, aussi avons-nous cru utile de joindre, au tableau généalogique d'une deuxième famille, une radiographie très démonstrative. L'examen du tableau décèle une *hérédité matriarcale continue* (Apert) et, sans doute, à caractère dominant. Nous

rapprochons cette déformation de la brachydactylie (ou hypophalangie) qui est certainement une tare dominante, brachydactylie

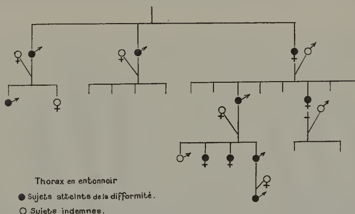


Fig. 22.

que nous avons observé également sur un chimpanzé à l'Institut Pasteur.

En définitive, nous admettons que ces deux déformations

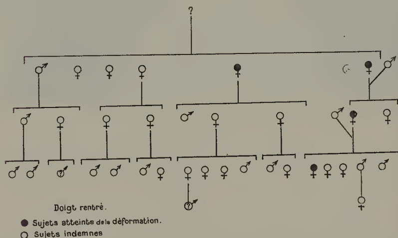


Fig. 23.

osseuses doivent être ajoutées à la liste des malformations transmises héréditairement comme caractères dominants.

TUBERCULOSE

Les nouvelles notions, apportées par Calmette et Valtis, Arloing et Dufourt, Couvelaire et Lacomme, sur l'hérédité occulte de la tuberculose sous le nouveau mode du virus filtrant, nous ont permis d'apporter et de soumettre à la critique l'histoire d'une famille où, pendant trois générations, malgré des précautions hygiéniques sévères, se succédèrent des tuberculoses pulmonaires à type hémoptoïque, la grand'mère mourant d'une phtisie aiguë, la mère présentant une hémoptisie dans l'enfance et la fille une hémoptisie dans l'adolescence après une pleurésie.

Non seulement nous avons envisagé cette notion de l'hérédité du virus, mais nous avons apporté un autre élément de discussion en montrant qu'aux deuxième et troisième générations il y avait identité de groupe sanguin (A ou II) : ébauche d'une sérologie constitutionnelle et héréditaire.

ENDOCRINOLOGIE

La notion héréditaire est aujourd'hui bien connue en endocrinologie. Elle est classique pour le goitre exophtalmique, ce qui nous a permis de laver l'iodothérapie du reproche d'avoir créé une thyréotoxicose chez un de nos malades, dont la mère avait présenté les signes de la maladie de Basedow.

Le syndrome adiposo-génital peut se transmettre aussi par l'hérédité, qu'il s'agisse d'une hérédité de virus (syphilis) ou de troubles héréditaires des hormones féminines.

La lignée qui a servi de base à notre travail sur cette question comportait six sujets du sexe féminin, qui répétaient, à chacune des trois générations, le même syndrome évolutif : obésité de naissance (6 kilogr. 500 de moyenne) ; régression de l'obésité dans la première enfance ; apparition précoce des règles (sept à onze ans) suivie de leur disparition, totale ou subtotale, également précoce (vingt ans) ; possibilité de fécondation, mais fré-

quence des hémorragies pendant la gestation. Enfin réapparition d'une obésité monstrueuse (125 kilogrammes) au même âge, à vingt ans.

Nous avons interprété ces phénomènes en nous inspirant des données physiologiques (Champy et Keller) qui permettent de dissocier les hormones féminines. L'hysterauxine, hormone de

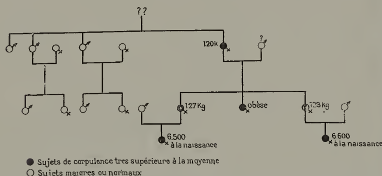


Fig. 24. — Hérédité directe et continue du syndrome adiposo-génital dans la lignée féminine. Intégrité de la lignée masculine.

croissance, ne manque pas chez nos sujets, ce qui permet leur fécondation, tandis que l'hysterérythrine, déficitaire entre les grossesses, est sécrétée en excès par le placenta pendant la gestation.

Quelle que puisse être l'étiologie directe de ce syndrome morbide, la *transmission matriarcale continue* était un de ses éléments essentiels, la lignée masculine restant parfaitement indemne.

THÉRAPEUTIQUE

Traitement de l'asthme par l'anesthésie générale. (Avec Yves Boquien.) *Soc. méd. hôp. Paris*, 20 février 1931, n° 7, pp. 310-319.

Le citrate de soude en injections intraveineuses dans la thromboartérite oblitérante avec gangrène. (Avec A. Ravina.) *Soc. méd. hôp. Paris*, 9 mai 1924, n° 16, pp. 670-681.

La cure des varices par les injections intravariqueuses de citrate de soude concentré. *Soc. méd. hôp. Paris*, 9 mai 1924, n° 16, pp. 682-686.

Hydraulique veineuse et cure des varices. *Union mé l. Nord-Est*, août 1928, n° 8, pp. 113-119.

Crise hypertensive provoquée par l'ingestion d'adrénaline. (Avec Mme Weiss-Roudinesco.) *Soc. méd. hôp. Paris*, 14 mars 1930, n° 10, p. 383.

La cure de la pleurésie interlobaire et des suppurations pulmonaires par le pneumothorax thérapeutique. (Avec R. Gayet.) *Soc. méd. hôp. Paris*, 15 juin 1923, pp. 867-873.

Péricardite séro-fibrineuse Pneumopéricarde artificiel. Symphyse consécutive. L'hémiplégie péricarditique. (Avec A. Jacquelin et R. Gayet.) *Soc. méd. hôp. Paris*, 16 février 1923, pp. 263-274.

L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE DANS L'ASTHME

Parmi les moyens thérapeutiques innombrables proposés contre l'asthme, il en est peu qui paraissent plus logiques que certaines interventions chirurgicales destinées à lever les « épines » irritatrices qui provoquent l'excitabilité du système vago-sympathique.

Je me suis demandé quelle était la part, dans une intervention chirurgicale, de l'acte opératoire lui-même et de l'anesthésie générale. J'avais en effet observé une malade dont l'asthme paraissait d'origine alimentaire et qui était « guérie » depuis sept mois par l'ablation d'un fibrome pédiculé de l'utérus qui ne la faisait nullement souffrir.

Pour résoudre le problème que nous nous étions posé, nous avons soumis un asthmatique en pleine crise, en état de mal, à l'anesthésie générale, comme s'il devait être opéré. Par prudence, nous avions réduit son état asthmatique par quelques injections préalables d'évatmine avant de l'endormir au Schleich avec le masque d'Ombrédanne.

Les résultats furent conformes à nos prévisions. Notre asthmatique, dès son réveil, se sentit guéri ; sa crise était jugulée et la respiration était devenue ample, les ronchus et l'emphysème avaient presque disparu. De plus ce fut un résultat durable ; tout l'hiver et le printemps qui suivit l'anesthésie le malade n'eut aucune crise d'asthme.

En présence de ce résultat si net, il devenait logique de proposer l'anesthésie générale comme un des moyens de cure de l'état de mal asthmatique. On connaît trop toutes les difficultés de ce traitement pour écarter *a priori* cette manière de faire.

Mais nous avons d'emblée fait remarquer qu'il ne fallait pas compter sur des résultats mathématiques. Un deuxième cas avait donné au bout de quinze jours une petite reprise de crises. Dans un troisième cas d'état de mal chez une femme cachectique, soumise à des injections répétées de morphine, la sédation après l'anesthésie ne se produisit qu'avec la démorphinisation pro-

gressive. Un quatrième cas fut au contraire d'emblée favorable, et la guérison totale se maintient depuis plus d'un an.

Cette méthode n'est donc qu'à ses débuts, il y aura lieu de bien préciser ses indications et ses contre-indications. Néanmoins si on envisage le nombre des états de mal asthmatiques supprimés ou améliorés aussitôt après une intervention chirurgicale quelconque, comme l'a fait remarquer également Vallery-Radot, on peut penser qu'en règle générale l'asthmatique a plus à gagner qu'à perdre à se soumettre à une anesthésie générale.

LE CITRATE DE SOUDE

Le citrate trisodique possède *in vitro* une action anti-coagulante remarquable. *In vivo* cette action paraît également des plus probables si l'on en juge par certaines hémorragies immédiates qui ont suivi son emploi intempestif. Une action coagulante secondaire, par réaction de l'organisme, fait suite à cette action primaire. Il convient donc, comme nous l'avons signalé avec Ravina, de pratiquer des injections intraveineuses quotidiennes de doses élevées de citrate (4 à 6 grammes) si l'on veut agir dans le sens de la diminution de la coagulation sanguine.

Le citrate trisodique à haute concentration (de 25 à 48 p. 100) possède en outre sur les veines une action très analogue aux solutions fortes de salicylate de sodium. La haute tonicité des solutions citratées provoque des lésions osmotiques des endothéliums veineux, met à nu pour ainsi dire l'endoveine et provoque des coagulations sanguines secondaires. Nous avons proposé d'utiliser cette propriété pour la cure des varices; de fait cette technique avec quelques variantes donne des résultats remarquables, du même ordre que les injections sclérosantes de J.-A. Sicard. L'action générale de l'ion citrique vient compléter heureusement l'action de la cure sur le système circulatoire. Nous avons ajouté à ces données la notion de la variabilité de la tension veineuse dans les varices; les ectasies veineuses, à tension basse (Villaret et Saint-Girons), excluses pour ainsi dire de la circulation veineuse, réagissent beaucoup plus favorablement au traitement que les

varices incluses dans le torrent circulatoire, à tension veineuse normale. L'action osmo-nocive de la solution citratée se fait donc mieux sentir dans les mares stagnantes de la circulation, là où la tension veineuse est réduite.

ADRÉNALINE

L'action hypertensive de l'adrénaline est souvent mise en doute lorsque cette substance est absorbée par voie buccale.

Un cas d'intoxication accidentelle par ingestion de 4 cent. cubes de la solution d'adrénaline au millième nous en a montré la réalité. La tension artérielle est passée en quelques minutes de 10,5-8 à 18-13, puis à 23-13 en même temps que s'ébauchait un syndrome d'œdème pulmonaire. Quatre heures après, la T. A. baissait à 18-12 ; sept heures après, à 15-10. Ce n'est que le lendemain que la tension avait repris ses chiffres antérieurs, 10,5-8.

L'action classique de l'adrénaline sur la tension artérielle est donc indiscutable, même après simple ingestion.

PNEUMOTHORAX

I. La cure des suppurations pulmonaires paraît encore aujourd'hui mal réglée.

Il nous a semblé intéressant, en 1923, de proposer le pneumothorax thérapeutique pour certaines d'entre elles, accompagnées même de pleurésies interlobaires ouvertes dans les bronches.

Nous avions été, Gayet et moi, extrêmement frappés de la guérison rapide provoquée par un pneumothorax thérapeutique précoce, au cinquante-sixième jour, sur une suppuration diffuse post-pneumonique de la base, pour laquelle nous ne pouvions songer à une intervention chirurgicale, tant l'état de notre malade était précaire. La crainte d'une suppuration de la grande cavité pleurale retient cependant habituellement l'opérateur en pareil cas, car on ignore toujours si le poumon se laissera facilement collaber.

Pellé, Geeraerd (de Bruxelles), Simon et Michon, Conneau et, plus récemment, A. Jacquelin, Rist se sont prononcés en faveur de cette thérapeutique.

II. L'injection de gaz (azote, air) peut se faire dans le péricarde (Wenckebach 1910, Alexander, Weil et Loiseleur).

Dans un cas de péricardite tuberculeuse l'injection d'azote pratiquée avec Jacquelin a paru donner un résultat intéressant, car elle a coïncidé avec l'asséchement de la séreuse.

Nous signalons dans ce travail un accident de la paracentèse du

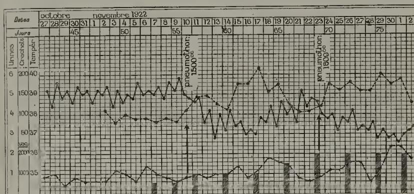


Fig. 25. — Suppuration post-pneumonique de la base
Pneumothorax artificiel. Guérison.

péricarde : l'hémiplégie, qui se rapproche singulièrement au point de vue pathogénique de l'hémiplégie dite pleurale, consécutive à la ponction pleurale ou au pneumothorax. L'hémiplégie, chez notre malade, présentait les caractères cliniques d'une hémiplégie organique ; nous avions refusé d'en accepter le caractère réflexe, car elle était survenue six jours après la paracentèse du péricarde par le procédé de Marfan. L'autopsie devait ultérieurement confirmer la nature organique, probablement embolique du processus, en montrant un ramollissement sous l'avant-mur.

L'hémiplégie péricardique existe donc et présente une pathogénie identique à l'hémiplégie pleurale.

PATHOLOGIE COMPARÉE

Le groupe sanguin II de l'homme chez le chimpanzé. *Annales Institut Pasteur*, t. XLII, avril 1928, pp. 363-380.

Les groupes sanguins du chimpanzé. Ier Congrès internat. de Bactériologie, Paris, juillet 1930, t. II.

L'infestation du chimpanzé par un nématode du genre Hepaticola. (Avec R. Deschiens, H. Limousin et M. Delorme) *Annales Institut Pasteur*, t. XLII, juillet 1928, pp. 827-840 (avec 2 figures et une planche en couleur).

L'Hépaticoliase. (Avec R. Deschiens.) *Annales de Médecine*, t. XXVII, n° 4, avril 1930, pp. 414-425 (2 figures).

Deux cas d'oxyurose chez le chimpanzé. Traversée de la paroi intestinale jusqu'au péritoine. (Avec R. Deschiens.) *Annales parasitologie*, t. VIII, octobre 1930, n° 5, pp. 562-564 (deux planches).

Eléments présentant les caractères d'un protozoaire sanguicole observés chez le chimpanzé. (Avec R. Deschiens et H. Limousin.) *Soc pathol. exotique*, t. XX, 13 juillet 1927, n° 7.

Spirochétose ictéro-hémorragique spontanée du cobaye. Contamination de cage par un porteur de germes. (Avec Yves Boquien.) *Soc. Biol.*, t. CIV, 1930, n° 24, p. 930.

Les travaux dont nous donnons ci-dessous l'analyse sont presque tous sortis du laboratoire annexé à la singerie de l'Institut Pasteur, où nous travaillons régulièrement depuis la fondation.

Ceci explique qu'ils aient trait presque tous à la pathologie et à l'hématologie des chimpanzés amenés de l'Afrique Équatoriale Française aux fins d'expérimentation.

LES GROUPES SANGUINS DU CHIMPANZÉ.

L'étude systématique comparée du sang des anthropoïdes et de l'homme est d'un passionnant intérêt zoologique. La notion des groupes sanguins lui a donné un regain d'actualité. Aussi, avons-nous cru intéressant d'examiner systématiquement à ce point de vue tous les chimpanzés qui sont passés à la singerie de l'Institut Pasteur et même quelques chimpanzés du Muséum d'histoire naturelle.

Dans un mémoire paru dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, nous avons étudié en détail le groupe sanguin II ou A chez le chimpanzé.

Tous les chimpanzés étudiés dans ce mémoire, au nombre de 21, étaient en effet de ce groupe. Leurs globules rouges étaient agglutinés par les sérums humains III (B) et IV (O) tandis que les sérums humains I (AB) et II (A) restaient sans action.

Inversement, le sérum de nos chimpanzés agglutinait les hématies humaines I (AB) et III (B); il restait sans action sur les hématies humaines II (A) et IV (O).

Le sang de ces chimpanzés possédait donc les caractéristiques hématiques du groupe II ou A avec l'agglutinogène A et l'agglutinine β.

Au Ier Congrès de Bactériologie, nous avons ajouté à cette statistique quelques nouveaux chimpanzés. Tous étaient encore du groupe A, sauf un qui présentait les caractéristiques du groupe O (IV) sans agglutinogène. Son sérum agglutinait très nettement non seulement les hématies humaines A et B, mais encore les hématies A d'un autre chimpanzé.

Dans l'ensemble, la prédominance du groupe A sur le groupe O est indiscutable (85 p. 100 au moins de A) mais, le fait capital, c'est que jusqu'à présent on ne peut trouver chez le chimpanzé de groupe B (III) ni de groupe AB. Il semble donc que l'agglutino-

gène B soit totalement absent dans cette race. Il n'en est pas de même chez l'orang-outang, où le groupe B (III) serait représenté d'après les premières recherches de Landsteiner et Miller.

Nous avons rapproché ces constatations des curieuses recherches qui ont été faites sur les populations primitives du globe.

Ainsi les Australiens autochtones se comportent exactement comme les chimpanzés ; ils ne possèdent aucun représentant du groupe B (III), ni du groupe AB. Ils ont seulement en proportion encore mal définie A (II) et O. Nous avons souligné ces faits, qui comportent vraisemblablement une grande importance zoologique.

Nous avons signalé également un fait qui comporte des déductions lourdes de conséquences : nous n'avons pu, même en employant une technique nouvelle de saturation des agglutinines, arriver à distinguer le sang de l'homme A du sang des chimpanzés A.

L'agglutinogène A doit ainsi être considéré comme identique chez l'homme et chez le chimpanzé, nouveau caractère zoologique commun à l'anthropoïde et à l'homme.

L'HÉPATICOLIASE

L'hépaticoliase est une maladie causée par l'introduction dans l'organisme d'un nématode de la sous-famille des *Trichurinés* et du genre *Hepaticola*.

A l'occasion de deux cas typiques que nous avons observés sur le chimpanzé, nous avons repris l'étude générale de cette maladie peu connue, qui présente un grand intérêt nosologique, du fait que le parasite pond exclusivement ses œufs dans le foie, et qu'il y détermine des lésions très caractéristiques.

C'est Bancroft qui, le premier (1893), paraît avoir déterminé avec le plus de précision ce ver sous le nom de *Tricocephalus hepaticus*. Hall créa en 1916 le genre *Hepaticola* pour ce trichuriné et le désigna sous le nom d'*Hepaticola hepatica* (Bancroft, 1893). Brumpt a rencontré ce parasite chez les rats et les souris du Muséum de Paris.

Nous n'avons pu sur le chimpanzé déceler de formes adultes, mais par contre nous avons trouvé dans nos deux cas des œufs typiques de ce nématode en plein parenchyme hépatique.

Ces œufs ont une forme de tonnelet avec une masse vitelline centrale et deux pores, un à chaque pôle ; ils présentent deux membranes, l'une externe striée radiairement, l'autre interne,

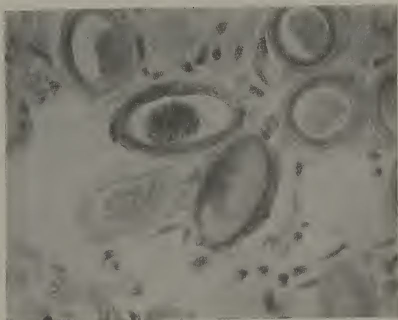


Fig. 26. — Œufs d'Hepaticola en coupe longitudinale ou transversale avec leur double paroi, leurs deux pores et la masse vitelline centrale. Photomicrographie d'une coupe de foie : 700 diamètres.

plus mince et très acidophile ; leur largeur (29 μ) est plus grande que celle des œufs de *Trichuris trichiura* (le tricocéphale) qui n'ont que 20 μ.

Ces œufs ressemblent à ceux que l'on trouve dans le foie du rat infesté par *Hepaticola hepatica*. Ils s'en distinguent cependant par une longueur un peu moindre, ce qui nous a permis, par mesure d'ordre, de proposer le nom d'*Hepaticola anthropopitheci* n. sp. pour l'hépaticole du chimpanzé.

Les lésions provoquées par l'hépaticole du chimpanzé sont loca-

lisées au lobule hépatique lui-même. Les œufs sont pondus en plein parenchyme et ne paraissent pas pouvoir essaimer par les voies biliaires. Ces lésions sont d'intensité variable suivant la quantité d'œufs pondus ; tantôt, il y a exclusion simple par une barrière fibreuse autour de quelques rares parasites, tantôt au contraire la multiplicité des œufs pondus provoque un remanie-

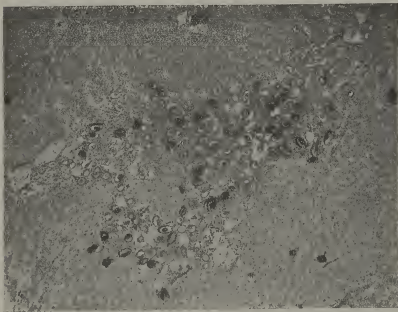


Fig. 27. — Hépaticoliase. Aspect général des lésions (parenchyme hépatique du chimpanzé). Photomicrographie : 90 diamètres.

ment considérable du parenchyme aboutissant à la production d'une véritable cirrhose.

Le parasite, en dehors du chimpanzé, avait déjà été observé sur le rat, la souris, le lièvre, le lapin, et même sur l'homme, dans un abcès du foie, par Dive, Lafrenais et Mac Arthur (1924).

L'évolution et le mode d'infestation des hépaticoles présentent encore quelque obscurité. L'infestation se fait par ingestion d'œufs mûrs ; arrivés dans l'intestin, les œufs libèrent des larves qui grâce à une dent céphalique atteignent le foie par voie sanguine une quinzaine de jours après. Ces larves deviennent adul-

tes dans le foie et pondent leurs œufs dans le parenchyme. Après la ponte, les adultes meurent et sont résorbés sur place.

Nous en avons pu faire la preuve qu'il en est de même pour un très grand nombre d'œufs. L'examen de nos coupes a montré l'apparition au contact des œufs de cellules multinucléées qui enveloppent les œufs, pénètrent par les pores à l'intérieur de l'œuf, résorbent et digèrent littéralement les œufs fragmentés.

Il est vrai que simultanément un certain nombre d'œufs se sont montrés rigoureusement intacts et capables de perpétuer l'espèce.

Il est probable que dans la nature les animaux carnassiers (rat, souris, chien) se contaminent en dévorant le foie des cadavres infestés.

Pour le chimpanzé, animal strictement végétarien, il faut admettre plutôt une souillure occasionnelle des aliments (racines) par la putréfaction de cadavres de rats ou même de chimpanzés. Tel est vraisemblablement le cycle de ce Trichuriné, qui paraît s'accomplir sans hôte intermédiaire.

SERGENTELLA ANTHROPOPITHECI

Nous avons décrit en 1927 avec R. Deschiens et H. Limousin dans le sang périphérique d'un chimpanzé un protozoaire sanguicole rappelant dans une certaine mesure la *Sergentella hominis* (Brumpt, 1910). Il s'agissait d'un élément vermiforme, contourné légèrement en *S* italique, aux extrémités tronquées, et mesurant 21 $\mu \times 1$ μ. Coloré au May-Grünwald Giemsa, on distinguait dans ce parasite deux granules et deux masses allongées séparées les unes des autres par des zones claires ; masses et granules offraient les caractères tinctoriaux des noyaux, zones claires ceux du cytoplasme.

Après avoir écarté la diagnose *Hæmogregarina*, nous avons pensé qu'il fallait admettre la diagnose *Sergentella*, malgré que *Sergentella hominis* ait des extrémités effilées et que son noyau se colore mal par la méthode de Romanowski. Nous avons enfin proposé le terme provisoire de *Sergentella anthropopitheci* n. sp. pour désigner le parasite sanguicole de notre chimpanzé.

OXYUROSE

Depuis les travaux de Galli-Valerio, de Weinberg, de Brumpt et Lecène, on sait que les oxyures peuvent pénétrer dans les tuniques de l'appendice de l'homme au niveau de l'intestin grêle et du gros intestin; on a trouvé des oxyures enkystés dans la muqueuse (Wagener et Edens, Ruffer). Enfin, Goodale et Krishner ont observé des oxyures, enkystés ou libres, dans le péritoine.

Deux hypothèses avaient été formulées pour expliquer cette dernière localisation vermineuse. La migration se ferait par l'utérus et les trompes jusqu'au péritoine (Kolb et Schneider), ou bien les vers atteindraient le péritoine en traversant l'intestin de part en part (Vuillemin).

Deux faits que nous avons observés chez le chimpanzé viennent donner une base solide à cette dernière hypothèse.

Chez l'un de ces anthropoïdes, en plein côlon transverse, nous avons observé à l'autopsie un abcès sous-muqueux intéressant la couche musculaire. Au milieu du pus se voient d'innombrables oxyures (*Enterobius anthropopitheci* Gedoelst, 1916), facilement reconnaissables à leur crête latérale. De plus, la couche musculaire présente çà et là quelques nématodes identiques, sans aucune réaction cellulaire. Enfin, dans le tissu cellulaire sous-péritonéal, nous avons pu facilement déterminer et faire photographier un oxyure typique qui avait cheminé à travers toute la paroi intestinale jusqu'au péritoine.

La preuve était faite que les oxyures peuvent, chez le chimpanzé, traverser la paroi du côlon dans toute son épaisseur et arriver au péritoine.

SARCOME DES GALLINACÉS

Depuis cinq ans, nous étudions systématiquement à l'Institut Pasteur les néoplasmes des poules et nous cherchons à en obtenir la reproduction expérimentale. Jusqu'à ce jour, nous n'avons

jamais pu réussir à inoculer des épithéliomas (d'ailleurs très rares). Par contre, nous avons déjà annoncé la réussite du passage de quatre sarcomes de poules. Actuellement nous possédons deux nouvelles souches de sarcome qui sont à l'étude ; elles nous permettront de faire le bilan de nos connaissances sur ces sarcomes spontanés inoculables même après filtration, et nous sommes en train d'étudier leurs rapports avec le sarcome inoculable de Peyton Rous.

SPIROCHÉTOSE ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE SPONTANÉE DU COBAYE

On admettait jusqu'à ce jour que les cobayes étaient incapables de se contaminer spontanément avec le virus de l'ictère infectieux. J'ai pu démontrer le contraire : dans certaines conditions naturelles, le cobaye peut contracter une spirochétose spontanée.

Un des cobayes de mon élevage était mort avec toutes les lésions classiques de la spirochétose ictéro-hémorragique sans avoir été inoculé. L'origine de sa maladie put être précisée : il vivait dans la même cage qu'un cobaye inoculé avec les urines d'un homme atteint de spirochétose typique ; ce dernier cobaye paraissait indemne, mais, en réalité, il était atteint d'une infection spirochétique larvée : ses urines fourmillaient de spirochètes virulents et infectaient ainsi le plancher de la cage commune. De la sorte, ce porteur de germes spirochétiques put transmettre une maladie d'apparence spontanée à notre premier cobaye mort d'ictère.

Cette notion nouvelle est importante à relever. Elle doit souligner les précautions nécessaires dans les laboratoires où l'on étudie les spirochétoses. Elle démontre également que les spirochètes de l'ictère peuvent vivre dans le milieu extérieur sans perdre de leur virulence et que le rat n'est pas nécessairement un hôte intermédiaire dans l'infestation de la spirochétose ictéro-hémorragique.

TABLE DES MATIÈRES

V. — FOIE

VI. — MALADIES INFECTIEUSES

VII. — HÉRÉDITÉ

VIII. — THÉRAPEUTIQUE

IX. — PATHOLOGIE COMPARÉE

34634. — A. Maretheux et L. Pactat, imp., 1, rue Cassette, Paris. — 1931.